

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.13.010

基于医院信息系统的清开灵注射液治疗缺血性脑血管疾病的真实世界疗效分析

郝璐^{1,2}, 谢雁鸣¹, 章轶立¹, 王连心^{1*}, 张文丽³, 贾萍萍³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院望京医院; 3. 中国人民大学统计学院)

摘要 目的 基于医院信息系统 (HIS) 真实世界电子医疗数据评价清开灵注射液治疗缺血性脑血管疾病的临床疗效。方法 提取全国 16 家三级甲等医院的 HIS 数据库中使用清开灵注射液的缺血性脑血管疾病患者, 同时提取出 HIS 数据库中诊断为缺血性脑血管疾病且未使用清开灵注射液的患者 (清开灵组), 按照年龄 ± 5 岁、性别相同进行 1:1 匹配形成对照组, 以治疗结局作为疗效评价的结局指标进行比较, 并采用单变量 Logistic 回归、倾向性评分加权的 Logistic 回归、带协变量调整的倾向性评分加权 Logistic 回归法控制两组间具有显著差异的 59 种混杂因素, 从而使结果更接近临床真实世界。结果 清开灵组与对照组均提取患者 1320 例, 两组治疗结局差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 清开灵组有效率高于对照组; 倾向性评分加权后进行 Logistic 回归分析, 得到的回归系数为 0.50344, 且清开灵组的治疗结局优于对照组 ($P < 0.01$)。通过带协变量的倾向性评分加权 Logistic 回归分析, 得到的回归系数为 0.70566 ($P < 0.01$)。结论 基于 HIS 真实世界数据, 清开灵注射液治疗缺血性脑血管疾病患者可提高治疗效果、改善治疗结局。

关键词 缺血性脑血管疾病; 清开灵注射液; 倾向性评分; 医院信息系统; 真实世界研究

清开灵注射液是在清热开窍代表方剂之一安宫牛黄丸的基础上研制而成的纯中药复方制剂, 与其传统剂型相比, 具有生物利用度高、起效快等特点^[1]。由于其促进颅内血肿液化吸收、减轻脑水肿的作用, 临床广泛用于缺血性脑血管病急性期的治疗^[2]。本研究基于真实世界医疗数据库, 采用倾向评分加权法进行清开灵注射液治疗缺血性脑血管病的疗效评价, 以为该病的临床诊疗提供指导。

1 资料

1.1 数据来源

研究数据来源于中国中医科学院构建的全国 16 家大型三级甲等医院的医院信息系统 (HIS)。

1.2 纳入标准

从患者一般信息、诊断信息、医嘱记录、实验室检验、影像学检查记录中提取满足以下条件的患者作为研究对象: 1) 年龄 > 18 岁; 2) 主要诊断为缺血性脑血管疾病; 3) 缺血性脑血管疾病的治

疗使用目标药物为清开灵注射液; 4) 治疗结局明确, 即“治愈”或“好转”或“其他”或“无效”或“死亡”。

同时提取 HIS 数据仓库中诊断为缺血性脑血管疾病且未使用清开灵注射液的患者, 按照年龄 ± 5 岁、性别相同、入院病情相似进行 1:1 匹配形成对照组。清开灵组与对照组均为 1320 例, 两组中男性各 816 例、女性各 504 例, 年龄 18~90 岁。

2 方法

2.1 观察指标及方法

治疗结局分为治愈、好转、其他、无效、死亡, 将治愈、好转编码为有效, 其他、无效、死亡编码为无效, 以编码后的治疗结局作为两组间比较的结局评价指标。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件进行卡方检验, 比较清开灵组与对照组的临床疗效。基于两组患者的一般信息、西医诊断、医嘱记录和临床诊疗常识, 根据卡方检验提取两组中具有统计学差异 ($P < 0.001$) 的 59 种变量, 具体见表 1。

基金项目: 国家自然科学基金 (81473798); “重大新药创制”科技重大专项 (2014ZX09201022005)

* 通讯作者: wanglianxin_tcm@126.com, (010) 64093140

表 1 清开灵组与对照组 59 种混杂因素

变量	变量水平	对照组 (例)	清开灵组 (例)	χ^2 值	P 值
冠心病	无	1186	913	172.001	<0.001
	有	134	407		
皮肤感染	无	1312	1266	33.447	<0.001
	有	8	54		
糖尿病	无	1161	1014	55.641	<0.001
	有	159	306		
良性肿瘤	无	1313	1272	29.710	<0.001
	有	7	48		
上呼吸道感染	无	1213	913	215.983	<0.001
	有	107	407		
高血压病	无	867	651	71.650	<0.001
	有	453	669		
前列腺疾病	无	1319	1242	75.369	<0.001
	有	1	78		
银屑病	无	1320	1303	15.156	<0.001
	有	0	17		
消化道出血	无	1315	1295	12.172	<0.001
	有	5	25		
血液系统疾病	无	1306	1205	81.502	<0.001
	有	14	115		
高脂血症	无	1234	1160	23.889	<0.001
	有	86	160		
其他缺血性疾病	无	1317	1238	73.958	<0.001
	有	3	82		
脑出血	无	1316	1262	46.396	<0.001
	有	4	58		
休克	无	1319	1305	10.627	<0.001
	有	1	15		
泌尿系感染	无	1310	1206	89.773	<0.001
	有	10	114		
恶性肿瘤	无	1311	1263	34.328	<0.001
	有	9	57		
呼吸衰竭	无	1314	1273	30.807	<0.001
	有	6	47		
肾功能不全	无	1300	1247	30.137	<0.001
	有	20	73		
胃肠炎	无	1320	1284	34.498	<0.001
	有	0	36		
肺炎	无	1292	1200	59.276	<0.001
	有	28	120		
腹腔积液	无	1320	1311	7.135	0.008
	有	0	9		
脑萎缩	无	1313	1278	24.038	<0.001
	有	7	42		
脂肪肝	无	1314	1272	31.780	<0.001
	有	6	48		
肝硬化	无	1320	1310	8.131	0.004
	有	0	10		
哮喘	无	1318	1308	5.817	0.016
	有	2	12		
阿司匹林	无	492	568	8.867	0.003
	有	828	752		
单硝酸异山梨酯	无	1076	915	52.303	<0.001
	有	244	405		
地塞米松	无	1179	1047	49.161	<0.001
	有	141	273		

续表 1 清开灵组与对照组 59 种混杂因素

变量	变量水平	对照组 (例)	清开灵组 (例)	χ^2 值	P 值
法莫替丁分散片	无	1239	1095	75.588	<0.001
	有	81	225		
复方氨林巴比妥注射液	无	1237	1008	154.761	<0.001
	有	83	312		
复方甘草片	无	1217	1114	38.133	<0.001
	有	103	206		
复方甘露醇注射液	无	1047	941	22.455	<0.001
	有	273	379		
感冒清热颗粒	无	1267	966	261.435	<0.001
	有	53	354		
青霉素注射液	无	1213	1033	95.588	<0.001
	有	107	287		
庆大霉素胶囊	无	1248	1124	62.830	<0.001
	有	72	196		
疏血通注射液	无	901	1064	52.236	<0.001
	有	419	256		
胰岛素	无	818	747	7.689	0.006
	有	502	573		
呋塞米	无	1112	1022	19.366	<0.001
	有	208	298		
吲哚美辛片	无	1297	1023	265.028	<0.001
	有	23	297		
氨溴索口服液	无	997	835	46.229	<0.001
	有	323	485		
地西泮片	无	1185	1050	52.370	<0.001
	有	135	270		
多潘立酮片	无	1262	1116	89.090	<0.001
	有	58	204		
二羟丙茶碱氯化钠注射液	无	1281	1124	113.676	<0.001
	有	39	196		
复方氯丙那林鱼腥草素钠片	无	1320	1121	213.066	<0.001
	有	0	199		
肝素注射液	无	898	616	122.279	<0.001
	有	422	704		
生脉注射液	无	1306	1139	152.583	<0.001
	有	14	181		
鲜竹沥口服液	无	1299	1061	224.404	<0.001
	有	21	259		
醒脑静注射液	无	1089	1004	16.271	<0.001
	有	231	316		
左氧氟沙星	无	1224	981	161.190	<0.001
	有	96	339		
硝酸甘油片	无	1254	1128	67.122	<0.001
	有	66	192		
血栓通注射液	无	1153	1106	6.491	0.011
	有	167	214		
尼麦角林片	无	1276	1094	135.160	<0.001
	有	44	226		
血塞通注射液	无	1272	1074	148.546	<0.001
	有	48	246		
头孢	无	1305	1121	170.295	<0.001
	有	15	199		

续表 1 清开灵组与对照组 59 种混杂因素

变量	变量水平	对照组 (例)	清开灵组 (例)	χ^2 值	P 值
住院天数分段	1 ~ 3 天	70	70	104.859	<0.001
	4 ~ 7 天	162	157		
	8 ~ 14 天	464	452		
职业	15 ~ 28 天	624	641	385.952	<0.001
	不便分类的其他从业人员	821	1055		
	国家机关、党群组织、企业、事业单位人员	66	6		
	军人	43	12		
	商业、服务业人员	2	5		
	生产、运输设备操作人员及有关人员	323	41		
	专业技术人员	65	201		
	0 ~ 5000 元	86	45		
	5001 ~ 10000 元	285	190		
住院总费用	10001 ~ 20000 元	657	596	95.264	<0.001
	20001 ~ 30000 元	125	162		
	30001 ~ 50000 元	89	142		
	50001 元及以上	78	185		
	0 天	1196	1282		
	1 天	24	9		
	2 ~ 3 天	32	6		
病危天数	4 ~ 7 天	40	6	60.565	<0.001
	8 ~ 14 天	16	9		
	15 ~ 28 天	12	5		
	29 天以上	0	3		
	0 天	1205	1282		
	1 天	17	4		
	2 ~ 3 天	42	5		
病重天数	4 ~ 7 天	28	11	73.374	<0.001
	15 ~ 28 天	13	6		
	29 天以上	15	12		

建立指标异常变化的对数似然比^[4]，建立 59 种变量与清开灵组和对照组每个个体匹配的 Logistic 回归模型，根据该模型算出每个个体的倾向性评分。利用 R 统计软件中的 Twang 程序包，采用以下 3 种方法估计处理效应^[4-5]：1) 未使用倾向性评分加权的 Logistic 回归，同时也没有协变量调整，即不考虑任何混杂因素；2) 倾向性评分加权的 Logistic 回归，通过倾向性评分的加权，平衡大部分混杂因素，此时相当于一个随机试验，所以不再加入协变量调整；3) 带协变量调整的倾向性评分加权 Logistic 回归，因为有时倾向性评分加权后并不能平衡所有的混杂因素，为获得更稳健的处理效应估计，可以把这些协变量也加入到 Logistic 回归模型中。以上 3 种方法准确性依次递增。拟通过尽

可能多的控制混杂因素来评价 HIS 真实世界清开灵注射液治疗缺血性脑血管病的疗效。

3 结果

3.1 结局指标单变量卡方检验分析

清开灵组 1320 例患者使用清开灵治疗结局：有效 1141 例，无效 179 例，有效率为 86.4%；对照组 1320 例患者未使用清开灵治疗结局：有效 1048 例，无效 272 例，有效率为 79.4%。对两组治疗结局进行卡方检验，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，清开灵组治疗结局优于对照组。

3.2 基于倾向性评分法控制混杂因素

倾向性评分方法通过不断迭代优化 KS 统计量，并使其达到最小，从而平衡两组混杂因素 (即协变量)。但迭代次数越多，模型估计的时间越长，所以本研究设定最大迭代次数为 5000，使得清开灵组和对照组之间的混杂因素达到很好的平衡。另外，为确保模型形式的正确识别和模型的精确估计，本研究收缩系数取 0.01，以排除模型中大多数不相关的协变量，并产生一个仅体现最重要作用的协变量和交互项的稀疏模型。

根据 GBM 方法通过 Twang 程序包中的 summary 函数，样本 $n = 5000$ ，采用 Mahalanobi 距离匹配，当原点 = (230, 0) 时，在第 230 次迭代时，KS 统计量小，两组间协变量 (混杂因素) 平衡达到最优，见图 1。

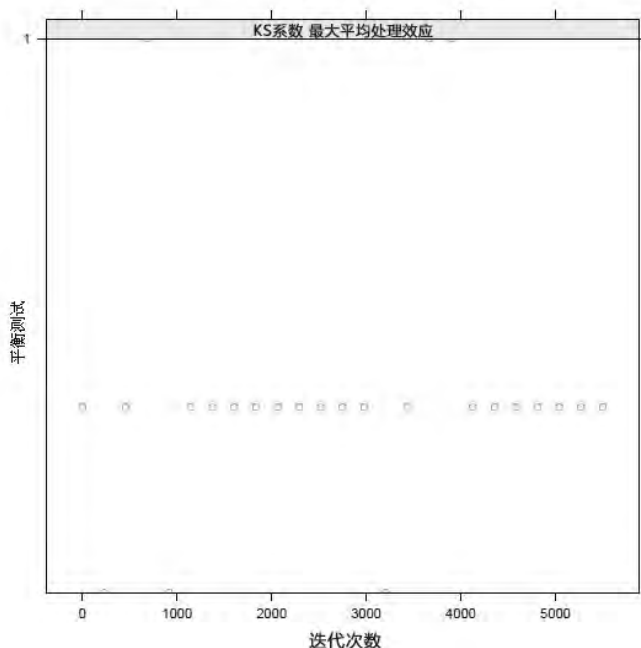


图 1 协变量平衡情况与迭代次数关系图
个体 (协变量) 倾向值得分的分布箱线图如

图 2 所示, 箱子中的黑心实点代表中位数, 上下两边分别表示上下四分位数, 在上下边缘之外的可以认为是异常值。两组间箱线图重叠很少并不代表倾向值加权后处理组和对照组间的协变量平衡情况不好, 两者之间没有必然联系。如果要做倾向值匹配或分层, 需要两组的箱线图重叠的部分越多越好。

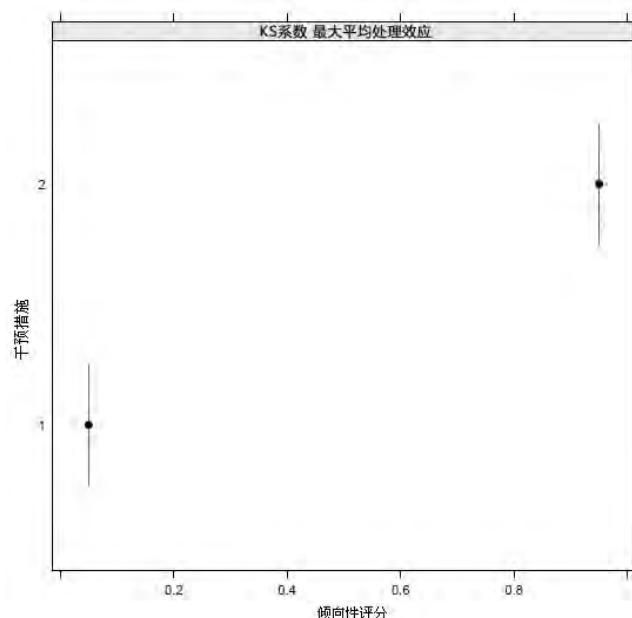


图 2 清开灵组与对照组倾向评分个体得分分布箱线图

表 1 所列出的 59 个协变量均 $P < 0.05$, 说明清开灵组与对照组间这 59 个协变量差异具有统计学意义。通过倾向性评分加权处理, 仅有表 2 所显示的银屑病、胃肠炎、腹腔积液、肝硬化这 4 个协变量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可以很好地在两组间平衡。两组倾向性评分个体得分重叠较少, 对于数据中存在缺失值的情况, 倾向评分加权能够很好地平衡两组间的缺失率。因此, 综合多方面的比较可以认为, 通过倾向评分加权处理, 能够很好地平衡两组间协变量的分布差异。但对于这个数据来说, 使用了该方法后平衡效果仍不是很好。

表 2 4 个协变量倾向评分平衡前后 KS 和 P 值对比

协变量	清开灵组	倾向性评分前				倾向性评分后			
		对照组	KS	P 值	对照组	KS	P 值	对照组	P 值
银屑病	0.987	1	0.013	<0.001	1	0.013	0.295		
胃肠炎	0.973	1	0.027	<0.001	1	0.027	0.095		
腹腔积液	0.993	1	0.007	0.003	1	0.007	0.466		
肝硬化	0.992	1	0.008	0.002	1	0.008	0.440		

3.3 清开灵注射液疗效性结局分析

利用倾向评分值进行一系列的后续分析, 常用的包括倾向评分匹配、分层, 倾向评分加权后的回归等, 由于两组协变量箱线图无重叠, 所以不考虑

倾向评分匹配、分层分析。为评价清开灵组和对照组患者之间治疗缺血性脑血管疾病的疗效差异, 分别建立 3 种分析模型, 目的是从多个角度说明清开灵注射液对缺血性脑血管疾病患者疗效改善的程度, 即平均处理效应。表 3 示, 采用单变量的 Logistic 回归得到的回归系数 (即平均处理效应) 为 0.50344, $P < 0.001$, 认为清开灵组的治疗结果优于对照组。使用倾向评分对对照组个体进行加权处理后再次进行单变量 Logistic 回归, 回归系数为 0.50344, $P < 0.001$, 清开灵组的疗效优于对照组。将加权后 KS 检验 P 值依然 < 0.05 的 55 个协变量纳入到带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归分析中, 计算带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归处理变量的回归系数以及对该系数进行检验, 回归系数为 0.70566, $P < 0.001$, 清开灵组的疗效优于对照组。

表 3 不同方法对缺血性脑血管疾病治疗疗效分析

方法	回归系数	P 值
Logistic 回归	0.50344	<0.001
不带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归	0.50344	<0.001
带协变量的倾向评分加权 Logistic 回归	0.70566	<0.001

4 讨论

本研究中大部分混杂因素例如皮肤感染、上呼吸道感染、泌尿系感染、肺炎、高血压病、高脂血症、糖尿病、左氧氟沙星、青霉素注射液、头孢、胰岛素、醒脑静注射液、血栓通注射液、疏血通注射液、感冒清热颗粒等在计算倾向性评分过程中的相对影响程度均较低。清开灵注射液对金黄色葡萄球菌^[4]、大肠杆菌^[5]的抑菌作用药理学研究和基于 HIS 系统的真实世界抗感染药物联用研究^[6]表明, 清开灵注射液可以治疗上呼吸道感染、泌尿系感染、肺炎, 并常与左氧氟沙星、青霉素注射液、头孢联用抗炎症, 与中药感冒清热颗粒、痰热清注射液合用抗感染。目前未有清开灵注射液对幽门螺杆菌有效的报道, 而胃肠炎恰是本研究中可以被平衡的协变量。清开灵注射液对本研究中可以被控制的肝硬化、腹腔积液混杂因素无治疗作用, 对银屑病的疗效仍需进一步观察验证。所以本研究中未被平衡的药物协变量可能与清开灵注射液具有某方面的药理协同作用, 本研究中未被平衡的其他疾病协变量可能是清开灵治疗的适应症。此外, 在样本量足够大的情况下, 即使是微小的差异也能得到有统计学意义的结论^[7], 因此, 仅仅是 $P < 0.05$ 并不

能说明太多问题,而效应量则是一个不依赖于样本量的指标。对于清开灵组平均处理效应 ATT 的估计,效应量等于清开灵组与对照组均值差除以清开灵组的标准差,效应量越大,则说明两组间总体均值的差异越大。因此,综合多方面的比较可以认为,通过倾向评分加权处理,能够很好地平衡两组间协变量的分布差异。

基于 HIS 数据库中非随机化的临床真实世界数据存在大量已知和未知的协变量(即混杂因素)^[1],而倾向性评分法可将每个倾向性评分作为一个独立的变量,其分布是随机化的,从而达到与随机对照试验相近的研究效果,最大程度地减小偏倚^[11-12]。倾向性评分可以避免因混杂因素过多而过度匹配与分层,能够处理更多的协变量,同时操作简便。倾向性评分法可以用倾向性评分值来综合所有观察变量,通过倾向性评分匹配、分层、回归以及加权法来均衡各研究对象的偏倚。本研究旨在利用估计倾向评分的方法调整相关混杂因素,使得“用清开灵”与“未用清开灵”的分配接近随机分配试验设计的效果,从而可以有效分析清开灵注射液使清开灵组缺血性脑血管病患者得到改善的可能性大小。本研究的不足及局限性在于:1) 研究所列出的 59 种混杂因素在计算倾向评分过程中对处理分配的相对影响程度较低,使用了 GBM 法平衡后效果仍不是很好。2) 倾向性评分偏向处理大样本的临床数据,只能平衡已知的混杂变量,不能处理未知潜在的混杂因素^[13]。3) 用于估计倾向性评分值的方法有 Logistic 回归、Probit 回归、Boosting 算法、支持向量机、数据挖掘中的神经网络、分类与回归树等,每一方法各有利弊,具体选择时还需根据研究数据、研究目的以及所拥有的技术条件等具体情况而定,其中 Logistic 回归法最常用。在得到倾向性评分值后,目前多采用匹配法、加权法、分层法、回归调整法等四种方法来控制处理混杂偏倚。对何种资料适合选择何种倾向性评分法以减少偏倚,尚缺少“金标准”,故本研究所用方法可能仍有不足之处。

Clinical Efficacy Analysis of *Qingkailing Injection* (清开灵注射液) for Ischemic Cerebrovascular Disease Based on Hospital Information System in Real World

HAO Lu^{1,2}, XIE Yanming¹, ZHANG Yili¹, WANG Lianxin¹, ZHANG Wenli³, JIA Pingping³

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Wangjing Hospital Affiliated to China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Renmin University of China)

ABSTRACT Objective To analyze the clinical efficacy of *Qingkailing Injection* (清开灵注射液) for ischemic cere-

参考文献

- [1] 李彩霞,王英姿,周海燕,等. 生产工艺对清开灵注射液不良反应的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(5): 46-48.
- [2] 张晓朦,吴嘉瑞,张冰. 清开灵注射液治疗急性缺血性中风的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 226-231.
- [3] 杨伟,易丹辉,谢雁鸣,等. 基于 GBM 倾向评分法对疏血通注射液导致谷丙转氨酶异常变化的影响分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3039-3047.
- [4] 魏瑞丽,谢雁鸣,王连心,等. 清开灵注射液治疗缺血性脑血管病患者真实世界临床特征及联合用药分析[J]. 中南药学, 2016, 14(12): 1287-1292.
- [5] 王连心,程豪,谢雁鸣,等. 基于倾向性评分的不同疗程使用参麦注射液肝肾功能变化分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3053-3059.
- [6] 韩雪,王毅,王羽依,等. 清开灵注射液对金黄色葡萄球菌细菌生物膜的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(5): 300-304.
- [7] 何明,吴峥嵘,李渊,等. 双黄连、清开灵对耐药大肠埃希菌 R 质粒及 β -内酰胺酶的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 35-38.
- [8] 王桂倩,谢雁鸣,王连心,等. 真实世界清开灵注射液治疗炎症因子异常患者的联合用药特征分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1984-1990.
- [9] 施恩波,纪成斌. 使用微机计算、比较两组实验数据差异的显著性[J]. 放射免疫学杂志, 1995, 8(6): 413-414.
- [10] 王连心,谢雁鸣,杨薇,等. 基于 HIS 真实世界的参麦注射液临床实效研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2710-2713.
- [11] ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects[J]. Biometrika, 1983, 70(1): 41-55.
- [12] HIRANO K, IMBENS G. Estimation of causal effects using propensity score weighting: an application to data on right heart catheterization[J]. Health Serv Outc Res Methodol, 2001, 70(2): 259-278.
- [13] 吴美京,吴聘,王睿,等. 倾向性评分法中评分值的估计方法及比较[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(3): 440-444.

brovascular diseases based on hospital information system (HIS) in real world. **Methods** The patients with ischemic cerebrovascular disease using *Qingkailing Injection* in the electronic medical database of 16 tertiary hospitals nationwide, and the patients who were diagnosed with ischemic cerebrovascular disease in the HIS database without using *Qingkailing Injection* were selected. They were 1 : 1 matched to the control group according to the age ± 5 years and same gender. The treatment outcome was compared as the outcome index of the efficacy evaluation, and the univariate logistic regression, logistic regression with biased scores, and biased logistic regression with covariate adjustment were used to control 59 confounding factors with significant differences between the 2 groups, so that the results were closer to the clinical real world. **Results** There were 1320 patients in the *Qingkailing Injection* group and the control group. There was significant difference in the treatment outcome between the 2 groups ($P < 0.05$). The effective rate of the *Qingkailing Injection* group was higher than the control group. Logistic regression analysis was performed after weighting the score. The regression coefficient was 0.50344. The treatment outcome of the *Qingkailing Injection* group was better than that of the control group ($P < 0.01$). The regression coefficient was 0.70566 ($P < 0.01$) by weighted logistic regression analysis with propensity scores with covariates. **Conclusion** Based on the real world data of HIS, *Qingkailing Injection* can improve the therapeutic effects of ischemic cerebrovascular disease and improve the treatment outcome in patients with ischemic cerebrovascular disease.

Keywords ischemic cerebrovascular disease; *Qingkailing Injection* (清开灵注射液); propensity score; hospital information system; real world study

(收稿日期: 2018 - 06 - 27; 修回日期: 2018 - 10 - 20)

编辑: 叶 晨